UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1935-1936

N° 91

LES RÉACTIONS D'IMMUNITÉ

DANS LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CUTI-RÉACTION A LA TUBERCULINE DANS L'IMMUNITÉ TYPHIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 17 Février 1936

PAR

TRAN-CONG-DANG

né à Vinh-thanh, Gocong (Cochinchine), le 9 juillet 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur ..... *Président*

LEURET, professeur ..... } *Juges*

PIÉCHAUD, agrégé ..... } *Juges*

DELMAS-MARSALET, agrégé ..... } *Juges*

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1936

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1935-1936

N° 91

LES RÉACTIONS D'IMMUNITÉ

DANS LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CUTI-RÉACTION A LA TUBERCULINE DANS L'IMMUNITÉ TYPHIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 17 Février 1936

PAR

TRAN-CONG-DANG

né à Vinh-thanh, Gocong (Cochinchine), le 9 juillet 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur .... *Président*

LEURET, professeur ..... } *Juges*

PIÉCHAUD, agrégé ..... }

DELMAS-MARSALET, agrégé ..... }

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen..... M. MAURIAC
Assesseur..... M. LABAT
Doyen honoraire..... M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE,
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale	BEGOUIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZES.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	DUPOUY.
Zoologie et parasitologie.	MANDOUL
Médecine expérimentale.	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique.	TEULIÈRES.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatolcgie	CREYX
Clinique dentaire	DUBECQ.

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FABRE.
Médecine générale	DAMADE, PIECHAUD, DELMAS-MARSALET, DE GRAILLY, FONTAN

	MM
Chirurgie générale	CHARRIER. LOUBAT.
Obstétrique	RIVIERE.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale	WANGERMEZ
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Physiologie	FABRE
Médecine opératoire	F. PAPIN
Accouchements	RIVIÈRE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé)
Puériculture	FAUGÈRE.

	MM.
Pharmacie chimique	VITTE
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLÉE
Bactériologie	MOUREAU

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..... MM. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Votre vie de labeur et de droiture a été pour moi un modèle. Vous savez l'affection immense que j'ai pour vous. Je me sens incapable de vous dire tout ce que je vous dois et de vous en exprimer ma reconnaissance infinie.

A MES FRERES ET A MES SŒURS

Bien affectueusement.

A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A Madame Veuve J.-M. BERRIZBEITIA

Dont je n'oublierai jamais la bienveillante et constante sollicitude.

Je dédie ce modeste travail, bien faible témoignage de ma grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur NGUYEN-VAN-BUU

Hommage de mon amitié indéfectible.

A TOUS MES AMIS

A Monsieur TRAN-TRINH-TRACH

CONSEILLER PRIVÉ DU GOUVERNEMENT DE L'INDOCHINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DU MÉRITE AGRICOLE

En déférent hommage.

A Monsieur D. LE-PHAT-AN

Qui nous a prodigué plus d'une fois des marques de sympathie et d'extrême bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et l'hommage de notre profond respect.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTE

Stage.

1930-31 — Monsieur le Professeur CARLES
Monsieur le Docteur RABERE

Externat.

1931-32 — Monsieur le Docteur PARCELIER
Monsieur le Professeur PAPIN

1932-33 — Monsieur le Professeur PAPIN
Monsieur le Professeur SABRAZES

1933-34 — Monsieur le Professeur CRUCHET
Monsieur le Professeur MAURIAC

1934-35 — Monsieur le Professeur CARLES
Monsieur le Professeur BONNIN

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT

A MES JUGES

A Monsieur le Docteur R. MASSIERE

licencié ès sciences

médecin des hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a guidé de ses précieux conseils.

Nous l'en remercions bien vivement et le prions de croire à notre profonde reconnaissance et à notre entier dévouement.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. CARLES

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES
A LA FACULTÉ
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

J'ai appris comme stagiaire dans votre service ce que pouvait être la vie d'un médecin. Comme externe, j'ai apprécié la valeur de votre enseignement.

Pour l'honneur que vous avez bien voulu me faire en acceptant la présidence de cette thèse et pour tout ce que je vous dois, veuillez accepter ce bien modeste hommage.

AVANT-PROPOS

Il est des usages que certains traitent de désuets et auxquels il est pourtant bien doux de se conformer. L'habitude d'acquitter un tribut de reconnaissance à la première page de nos thèses de doctorat est vraiment de ceux-là. Nous avons contracté tant de dettes morales et nous avons de si nombreux créanciers ! Du reste, cette période de transition où l'on quitte l'insouciance joyeuse de « l'escholier » pour affronter avec ses graves préoccupations les lourdes responsabilités de la carrière médicale n'est-elle pas bien choisie pour remercier tous ceux qui, depuis notre jeunesse, ont veillé sur nous et ont dirigé notre éducation, et tous ceux qui, de près ou de loin, ont façonné notre esprit et contribué à la formation de notre avenir.

A nos parents bien aimés, dont la prévoyance et l'affection ont su abaisser tous les obstacles au bonheur de leurs enfants, nous voulons donner une fois de plus le témoignage de notre inaltérable amour filial et de notre éternelle reconnaissance.

A M. le Professeur P. Mauriac, doyen de la Faculté, dans le service de qui nous avons eu la bonne fortune d'être externe pendant six mois et qui nous a toujours réservé un bienveillant accueil, à nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux qui nous ont initié aux mystères de leur art et qui nous l'ont fait aimer, nous sommes heureux d'exprimer notre respectueuse gratitude. Nous leur faisons hommage de ce travail, si imparfait qu'il soit.

Le hasard, qui parfois fait bien les choses, a voulu que nous commencions notre stage hospitalier dans le service de M. le Professeur Carles. Sa paternelle affabilité, sa haute bienveillance, sa grande conscience professionnelle, la haute

valeur de son enseignement avaient déjà frappé le jeune étudiant que nous étions. Devenu son externe, nous avons retiré de son enseignement si clair et si lumineux et de ses éminentes qualités les plus grands bénéfices tant au point de vue médical qu'au point de vue de notre formation personnelle. Que sa modestie nous pardonne de lui dire aujourd'hui notre profonde reconnaissance et notre respectueux attachement pour le constant intérêt qu'il ne cessa de nous témoigner.

Nos remerciements vont tout particulièrement à M. le docteur R. Massière qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui nous a aidé de ses précieux conseils. Grâce à son extrême obligeance et à ses avis éclairés, nous avons pu mener à bien notre tâche. Il fut pour nous plus qu'un maître, un ami. Nous l'assurons de notre estime et de notre admiration et le prions de croire à nos vifs sentiments de gratitude.

Nos amis Saric, Pouyanne, Laffite, Roudier, Gounelle Eggenberger et bien d'autres à qui nous devons tant nous permettront de leur dédier ce modeste travail et de prendre exemple sur leurs qualités pour aborder avec fruit notre carrière.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Il existe pour un certain nombre de maladies infectieuses des signes certains d'immunité. Le type en est la réaction de Schick dans la diphtérie : négative, elle prouve l inaptitude du sujet à contracter l'infection; positive, elle est alors le témoin d'une immunité nulle ou insuffisante. Le phénomène de Schultz et Charlton est une réaction d'immunité : le sérum des scarlatineux convalescents possède le pouvoir d'éteindre l'exanthème des malades au point d'injection...

Possédons-nous des tests biologiques d'état réfractaire dans la fièvre typhoïde ?

L'histoire de l'immunité typhique nous paraît intéressante à envisager. Elle nous montrera que des réactions cutanées pratiquées chez les typhiques ou les convalescents, considérées autrefois comme des réactions d'immunité, étaient liées en réalité à l'allergie.

Il existe bien, éparses dans la littérature médicale, quelques observations anciennes où des réactions cutanées anormales avaient été signalées comme exemples d'hypersensibilité. Ainsi, Blackley dès 1873 avait remarqué que les sujets atteints de fièvre des foins présentaient souvent des éruptions cutanées parfois intenses à la suite de l'application sur la peau de pollen de graminées auxquelles ils paraissaient particulièrement sensibles. L'étude vraiment scientifique des réactions cutanées dans leurs rapports avec l'hypersensibilité ou l'immunité de l'organisme est relativement récente. Elle s'ouvre avec la découverte par von Pirquet en 1907 de la cuti-réaction à la tuberculine et avec celle de Calmette et Wolff-Eisner de l'ophtalmo-réaction tuberculinique.

Cuti et ophtalmo-réactions furent bientôt appliquées à

l'étude de l'allergie vis-à-vis de divers extraits microbiens parmi lesquels les extraits de bacilles typhiques : l'ophtalmo-diagnostic de Chantemesse fut l'une des premières applications des réactions locales allergiques dans la dothiénentérie.

En 1908, Mantoux en France, Mendel en Allemagne décrivirent presque en même temps une nouvelle méthode, l'intra-dermo-réaction qui, appliquée à la diphtérie, est devenue par la suite, entre les mains de Schick, une des réactions des plus utiles en pratique. Chauffard et Troisier étudièrent les premiers l'intra-dermo-réaction dans la fièvre typhoïde à l'aide d'antigène typhique et tentèrent par cette méthode de reproduire expérimentalement les taches rosées lenticulaires.

D'innombrables travaux ont été depuis consacrés à la question de la cuti, de l'ophtalmo et de l'intra-dermo-réactions dans la dothiénentérie. Leur mécanisme — allergie ou immunité — resta cependant fort obscur.

Le problème de l'immunité typhique s'est encore compliqué du fait de la découverte par d'Hérelle en 1917 du principe bactériophage.

Enfin, l'immunisation de l'organisme n'est pas seulement caractérisée par des réactions biologiques; elle se traduit aussi par des variations de certaines propriétés physiques ou chimiques du milieu intérieur.

D'autre part, certains signes cliniques : chute de la température avec hypothermie, crise urinaire, bradycardie, stade amphibole de Wunderlich, sont considérés classiquement comme des signes précurseurs de la convalescence. De même, l'augmentation du taux des mononucléaires et des lymphocytes et l'apparition des éosinophiles au moment de la défervescence annonceraient la guérison. L'observation a montré qu'il n'en est pas toujours ainsi et que ces divers signes cliniques et hématologiques ne sont ni nécessaires, ni suffisants pour établir qu'un typhique a constitué son immunité.

C'est pour la recherche d'un test biologique de guérison simple et pratique que nous nous sommes attaché à ce travail dont voici le plan :

1° Dans un premier chapitre, nous examinerons rapidement les divers signes cliniques et hématologiques de la convalescence dans la fièvre typhoïde.

2° dans le deuxième chapitre, nous passerons en revue les travaux parus sur la question des réactions cutanées pratiquées chez les typhiques et les convalescents à l'aide d'antigène typhique. Les auteurs ont employé cette méthode dans un but diagnostique pour la plupart. Ce sont toutes des réactions d'allergie.

3° Le troisième chapitre sera consacré à l'exposé des réactions d'immunité typhique. Nous insisterons tout particulièrement sur la cuti-réaction à la tuberculine, appliquée pour la première fois dansla fièvre typhoïde par Paisseau et Tixier. La question a été reprise récemment par Massière. Nous verrons dans quelle mesure la cuti-réaction tuberculinique permettra d'affirmer la guérison d'un typhique ou au contraire la probabilité d'une rechute.

Ainsi notre travail aura un double but, celui de rechercher quel était l'état de nos connaissances sur l'immunité typhique. L'autre but, essentiellement d'ordre pratique, sera la mise au point d'une méthode dont le résultat conditionnera « la reprise de l'alimentation chez le typhique qui, actuellement, ne se détermine qu'à l'estime, presque au hasard » (Massière).

CHAPITRE PREMIER

LA CONVALESCENCE DANS LA FIEVRE TYPHOIDE

I. Signes cliniques.

Les signes cliniques de la convalescence dans la dothiénentérie sont décrits dans tous les Traités classiques. Aussi, n'y insisterons-nous pas. Ce sont : la chute de la température avec hypothermie, la crise urinaire et la bradycardie.

Température. — La fièvre est le symptôme dominant de l'infection typhique. Depuis les recherches de Wunderlich, Thomas, Griesinger, Liebermeister, Jaccoud, Lorain, on possède des notions très exactes sur le cycle thermique. Schématiquement, il représente les trois côtés supérieurs d'un trapèze (Jaccoud). La détente est presque toujours annoncée tantôt par une fausse défervescence avec amélioration passagère, tantôt par un redoublement de phénomènes généraux et locaux qui constituent ce qu'on appelle la perturbation critique. Celle-ci est parfois accompagnée d'une hypothermie très marquée. Un des caractères les plus saillants de cette phase est l'irrégularité de la courbe thermique qui présente alternativement des ascensions considérables et des chutes de plusieurs degrés : c'est le stade amphibole de Wunderlich qui s'intercale le plus souvent entre le temps où la température demeurait en plateau et celui où elle descend en lysis. Wunderlich englobe dans le stade amphibole toutes les modalités de la défervescence dans la fièvre typhoïde et attribue à ce stade une durée illimitée, avec des paroxysmes d'une durée plus ou moins longue. Il note cependant des poussées fébriles parfois considérables pendant la convalescence, mais dans

celle-ci, seule, d'après l'auteur, l'hyperthermie les fait reconnaître. Ces poussées fébriles ne sont autres que les accès pseudo-palustres mentionnés par Jaccoud dès 1883 et caractérisés par la triade symptomatique classique : frissons, T à 40 ou 41°, sueurs.

Le stade amphibole et les accès pseudo-palustres dont la pathogénie est restée longtemps inexpliquée sont considérés actuellement comme liés à l'allergie (Delalande) et dus à la pénétration dans un organisme déjà sensibilisé des produits de lyse microbienne à l'état colloïdal émanés des foyers en voie de résorption. « Par là même, le stade amphibole nous apparaît aujourd'hui comme l'une des manifestations spontanées les plus expressives de l'état d'allergie. Phénomène dont le caractère favorable se justifie aisément, puisqu'il indique à la fois l'intensité des lyses microbiennes et la réactivité du sujet devant l'antigène qu'elles libèrent ». (Reilly, Rivalier, Launay et Stéfanesco). Loin de comporter un pronostic fâcheux, il annonce la défervescence prochaine.

Crise urinaire. — La période critique, prélude de la convalescence, s'accompagne très souvent d'une polyurie intense allant jusqu'à 3 litres et davantage. Les urines deviennent alcalines; leur densité s'abaisse.

Les chlorures sont toujours excrétés en très petite quantité à la période d'état. Achard et Loubry ont bien étudié les variations des chlorures urinaires dans la fièvre typhoïde. La rétention est presque absolue d'ordinaire. Assez souvent, on constate peu avant la défervescence quelques décharges partielles, prélude de la grande crise chlorurique. Celle-ci peut être brusque, éphémère, progressive. Il semble qu'une crise brusque indique un pronostic favorable, la défervescence devant être rapide et la convalescence normale. Lorsque la décharge chlorurique se fait lentement, le pronostic comporte quelques réserves et l'on doit craindre les rechutes.

Bradycardie. — La période de déclin de la dothiénentérie est précédée, classiquement, des modifications du pouls. Le

pouls est mieux frappé, moins rapide et souvent même présente une lenteur extrême : il y a bradycardie. Il est de plus très instable; sa fréquence à ce moment varie en effet sous les moindres influences; il s'accélère à l'occasion de toute fatigue ou de toute émotion (Graves, Guéneau de Mussy, Fernet). Parfois même, il offre quelques irrégularités. Le pouls est la clef du pronostic, le thermomètre des forces, suivant l'expression imagée de Hufeland.

La tension artérielle, très abaissée, peut s'abaisser davantage au moment de la défervescence pour remonter ensuite lentement. Mais si le chiffre de la pression artérielle comporte parfois une valeur diagnostique réelle, il ne paraît pas avoir une grande signification pronostique.

A cette triade symptomatique classique, s'ajoute une notion d'acquisition récente : les variations de la diazo-réaction d'Erlich.

Diazo-réaction d'Erlich. — La diazo-réaction, dans la dothiénentérie, atteint son maximum d'intensité au milieu du second septenaire, puis décroît progressivement pour disparaître dans les cas moyens vers la fin de la troisième semaine. Son évolution cependant n'est pas calquée sur la courbe de la température; parfois sa diminution annonce l'abaissement thermique futur; parfois elle ne fait que le suivre. Quand elle vient à cesser brusquement dans l'urine, le pronostic est défavorable (Erlich). Une augmentation d'intensité de la réaction est l'indice d'une recrudescence de la maladie.

Le retour de la réaction est, semble-t-il, le signe le plus sensible qui annonce la rechute. Parfois même, dans la convalescence confirmée depuis plusieurs semaines, on voit la température s'élever pendant quelques jours et la diazo-réaction réapparaître; une rechute est imminente.

Conclusion. — L'observation de tous les jours montre que les signes cliniques classiques de l'entrée dans la période de convalescence de la fièvre typhoïde sont très inconstants. Bien des malades ont guéri d'une façon définitive sans pré-

senter aucun de ces symptômes. Par contre, une malade de Massière à quadruple rechute a eu de l'hypothermie, une crise urinaire et de la bradycardie à l'issue de la première phase de sa maladie et ces signes n'annoncèrent pourtant pas sa guérison.

L'absence du stade amphibole a été considérée comme une probabilité de rechute et son apparition comme un signe précurseur de la convalescence. Dans deux de ses observations, Massière signale que cet aspect particulier du tracé thermique fit défaut et les malades n'en guérirent pas moins de façon définitive et sans rechute.

Quant à la diazo-réaction d'Erlich, elle n'a rien de spécifique, et n'offre aucune valeur pronostique.

Aussi, devant l'inconstance des signes classiques et la fragilité de leur valeur clinique, a-t-on orienté les recherches du côté des modifications du sang dans les différentes étapes de l'infection typhique.

II. Signes hématologiques.

L'examen du sang a une importance capitale dans la fièvre typhoïde en raison des renseignements qu'il peut fournir en vue du pronostic et de la direction du traitement. Il a donné lieu à de nombreux travaux portant soit sur les variations numériques des leucocytes, soit surtout sur les variations de la formule leucocytaire.

A. Globules rouges.

La presque totalité des auteurs attachent à l'anémie typhique une importance minime et lui font jouer un rôle tout à fait secondaire. Brouardel et Gilbert, dans leur *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique* ne s'attardent guère à cette question. Classiquement, on admet avec Bezançon et Labbé que dans la dothiénentérie, il se produirait au moment de la défervescence une hypoglobulie brusque ou progressive mais presque constante; la convalescence au contraire amènerait

une réparation lente qui ne reporterait que tardivement les globules rouges à leur chiffre normal.

B. Globules blancs.

L'étude des leucocytes est autrement plus importante. Elle porte soit sur leur nombre, soit sur les modifications de l'équilibre leucocytaire.

Nombre. — Leucopénie, diminution des lymphocytes, absence des éosinophiles, diminution de la quantité de fibrine, telle est la formule leucocytaire classique de la typhoïde établie par Naegeli. Certains auteurs admettent la possibilité d'une légère hyperleucocytose au début de la maladie. La notion classique est que la fièvre typhoïde est une maladie à leucopénie ; c'en est même la maladie type.

Les variations numériques des globules blancs ont-elles une indication pronostique ?

Pour Martel, s'il survient une complication, elle s'accompagne le plus souvent d'une augmentation brusque des leucocytes ; — dans le cas de rechute, il se produit un abaissement du nombre des leucocytes, puis à partir de ce moment la leucocytose continue à évoluer comme si la maladie venait seulement de débuter. Barbaroux constate que dans les formes de typhoïde à rechutes, la marche des courbes leucocytaires est très variable. Vincent et Muratet insistent sur le fait que la diminution rapide et très marquée du nombre des leucocytes est l'indice d'une aggravation de la maladie, surtout si elle s'accompagne d'une chute des lymphocytes et que l'augmentation brusque des globules blancs peut être l'indice d'une complication. Pétrov admet que la plupart des rechutes s'accompagnent d'une leucocytose très modérée. Pour Chalier et Morel, alors que dans les typhoïdes normales avec hyperleucocytose au début, on voit apparaître une leucopénie presque constante au moment de la défervescence, dans les formes compliquées avec leucopénie au début, l'hyperleucocytose est l'indice d'une rechute possible.

D'une façon générale, on peut dire qu'il y a élévation peu importante de la leucocytose (environ 2.000 à 3.000) pendant la rechute. Mais avant celle-ci, rien ne permet d'y faire penser alors qu'on n'en a aucun signe clinique.

Myélocytes. — Sabrazès a montré que la métamyélocytose est énorme (jusqu'à 19 %) pendant toute la durée de la typhoïde. Chalier et Morel n'en ont jamais rencontré plus de 4 %. Pour eux, les formes jeunes sont surtout nombreuses à la période d'état; leur présence à la défervescence signe en quelque sorte une période critique de la maladie avec possibilité de rechute.

Lymphocytes. — Avec l'étude des lymphocytes, nous arrivons à l'un des points capitaux de l'hématologie de la fièvre typhoïde, maladie à mononucléose.

Pour Sabrazès, il y a au début de la maladie une lymphocytose relative (30 à 45 %), lymphocytose croissante accompagnant la maladie jusqu'au delà de la convalescence. Bezançon et Labbé ont établi un schéma qui répond à la majorité des cas : au début (dans les 7 à 12 premiers jours) lymphocytes diminués. Plus tard, lymphocytes peu nombreux. Au début de la convalescence, lymphocytes assez nombreux. Vincent et Muratet ont exprimé une opinion analogue. Pour Jolly, à la fin de la période d'état et surtout pendant la convalescence, la proportion des lymphocytes augmente considérablement.

Tous les auteurs sont donc unanimes : dans la période de début de la dothiénentérie, les lymphocytes diminuent notablement, puis leur nombre augmente progressivement dès la période d'état pour atteindre son maximum à la défervescence et surtout pendant la convalescence.

Moyens mononucléaires. — Les moyens mononucléaires atteignent des taux remarquablement élevés, allant jusqu'à 30 et même 50 % (Morel).

Grands mononucléaires. — Ici, les opinions sont moins concordantes, peut-être, comme l'a fait très justement remar-

quer Sabrazès, par suite de divergences dans la nomenclature des éléments mononucléés. Pour Bezançon et Labbé, la proportion des grands mononucléaires atteint 20 à 30 % à la défervescence. Sabrazès conteste cette augmentation. « Le nombre des grands monos n'est guère modifié dans le pourcentage leucocytaire des typhoïdiques; il s'accroît faiblement à partir de la convalescence. » (Sabrazès.) Pour Chalier et Morel également, la typhoïde paraît ne retentir sur le nombre des grands monos que d'une façon peu appréciable.

Quoi qu'il en soit, une notion est solidement établie : c'est qu'à la défervescence il y a une forte augmentation des lymphocytes et des mononucléaires allant jusqu'à 50% des leucocytes totaux. Cette lymphocytose annoncerait le début de la convalescence.

Polynucléaires. — La question des polynucléaires est la mieux approfondie. La dothiénentérie est le type des maladies à mononucléose. La période initiale de la maladie est le plus souvent marquée par une formule ou en équilibre ou déplacée vers les polynucléaires. Puis avec la période d'état, s'installe une mononucléose parfois extrêmement intense qui restera telle jusqu'à la convalescence, à partir de laquelle le retour à la normale s'effectuera par une augmentation lente et continue des polynucléaires.

Comment ces éléments se comportent-ils au point de vue du pronostic ?

Pour Courmont, Barbaroux, Brouardel et Gilbert, la polynucléose est un signe certain de rechute. Morel, sur 17 observations de typhoïdes avec rechutes caractérisées toutes sanctionnées par une réascension thermique indubitable, a trouvé dans 82,2 % des cas une augmentation nette des polynucléaires au moment de la rechute ou le jour qui la précède. Cette augmentation est le plus souvent remarquable, car dans bien des cas la formule antérieure orientée nettement vers une mononucléose accentuée est, au début, de la rechute, ramenée sensiblement à la normale, voire même quelquefois vers une polynucléose certaine.

Eosinophiles. — Si la question des polynucléaires n'est guère discutée, celle des éosinophiles l'est encore moins. Tous les auteurs, sont d'accord que les éosinophiles disparaissent au début de la typhoïde et réapparaissent à la défervescence. Cette réapparition se produit un ou deux jours, suivant les auteurs avant le début de la convalescence. Mais le fait de rencontrer au cours des examens de sang des éosinophiles en nombre normal ou supérieur à la normale constitue un bon pronostic et permet de penser que la période critique de la maladie est terminée. Sabrazès partage cette façon de voir dans la thèse de son élève Monginet où il a rapporté un grand nombre d'observations.

Si au contraire la rechute s'annonce sévère avec grosse température et mauvais état général, c'est l'anéosinophilie certaine. Certains mêmes tels que Picchi et Pierraciné admettent que l'hypoéosinophilie constatée au lieu de l'anéosinophilie suffirait dans bien des cas à laisser supposer que la maladie qui débute sera bénigne.

En résumé, la réapparition des éosinophiles au moment de la convalescence est toujours d'un bon pronostic ; elle annonce que le danger est écarté et que la convalescence commence.

C. **Vitesse de sédimentation des hématies.**

Sabrazès, Pauzat et Jaffry ont étudié, en 1926, la vitesse de sédimentation des hématies dans la fièvre typhoïde. Ils jugent de cette vitesse par l'étendue du découvert plasmatique au bout d'une heure, le sang examiné étant placé dans un tube à sédimentation spécialement établi. La conclusion de leur recherche est que la vitesse de sédimentation des hématies est très utile comme élément de pronostic. Dans les typhoïdes graves, elle est plus rapide que dans les formes bénignes ; elle augmente brusquement au moment où se produit une complication. Une accélération nouvelle de cette vitesse de sédimentation annonce une rechute.

D. **Conclusions.**

Les variations numériques des hématies et des leucocytes dans la dothiénentérie n'offrent aucune indication pronostique. Par contre, les modifications de la formule leucocytaire auraient une grande signification.

Une forte augmentation des lymphocytes et des mononucléaires ainsi que l'apparition des éosinophiles au moment de la défervescence annonceraient la convalescence. Une polynucléose même légère, l'anéosinophilie et une accélération exagérée de la vitesse de sédimentation des hématies seraient des signes de rechute. S'il en était ainsi, quel rôle joueraient les leucocytes dans l'immunité typhique? l'éosinophile en particulier qui n'apparaît qu'à la convalescence et qui était resté jusque-là introuvable !

Le polynucléaire neutrophile détruit les agents pathogènes, neutralise leur toxine. Le mononucléaire dont les propriétés ne sont pas complètement connues aurait pour but de nettoyer le terrain de tous les déchets et peut-être par des élaborations spéciales, de concourir à l'immunité; enfin, l'éosinophile interviendrait pour effacer du chimisme sanguin tout ce qui trouble sa composition normale ou peut la troubler (Audibert).

Quel que soit le rôle des leucocytes dans l'immunité, les faits sont là qui démontrent que l'hématologie ne fournit dans la fièvre typhoïde que des signes de présomption et non de certitude. Ainsi, dans une de ses observations, Massière signale que le pourcentage des éosinophiles était de 4 % au moment de la convalescence qui se poursuivit normalement et que chez une autre de ses malades, l'apparition d'un taux d'éosinophiles de 10 % n'empêcha pas deux rechutes.

L'éosinophile, qui paraît jouer un rôle important dans le processus de guérison dans la dothiénentérie puisqu'il est chargé de « restaurer la santé et de hâter un juste retour de l'état physiologique », ne saurait être considéré, à notre avis, comme une cellule d'immunité. Les signes cliniques et héma-

tologiques ne sont donc ni nécessaires, ni suffisants pour établir qu'un typhique a constitué son immunité.

Nous étudierons dans le chapitre suivant comment l'organisme réagit à l'antigène typhique et nous rechercherons si parmi les multiples réactions cutanées qui ont pu être pratiquées chez les typhiques, certaines ne pourraient servir de tests de guérison.

CHAPITRE II

L'ALLERGIE TYPHIQUE

L'histoire des réactions allergiques au cours de la fièvre typhoïde s'ouvre avec les travaux de Chantemesse qui le premier, en 1907, eut l'idée d'appliquer au diagnostic de la dothiénentérie un procédé d'ophtalmo-réaction (O. R.) analogue à celui que Calmette et Wolff-Eisner venaient de préconiser dans la tuberculose.

Un an plus tard, et devant l'inconstance des réponses obtenues, Link substituait à cette méthode celle des cuti-réactions (C. R,) que devait d'ailleurs remplacer ultérieurement le procédé des intradermo-réactions (I. D. R.)

L'interprétation des résultats obtenus varie considérablement suivant les auteurs. On les considérait fréquemment comme des réactions d'immunité. Une telle opinion, émise dans les premiers mémoires consacrés à la question, ne saurait se justifier aujourd'hui. A la lumière des travaux récents, il est possible de bien préciser la nature des phénomènes observés. Ce sont toutes des réactions d'allergie.

I. Ophtalmo-réaction.

Ce procédé consiste à instiller sur la conjonctive une goutte de « toxine typhique » obtenue par centrifugation d'une culture virulente de bacilles d'Eberth âgée de huit jours. Chez les sujets sains, on constate deux ou trois heures après l'instillation une rougeur légère de la conjonctive accompagnée de larmoiement; le tout disparaît au bout de quatre à cinq heures. Chez les typhiques ou convalescents, la réaction est

beaucoup plus intense et présente son maximum entre la sixième et la douzième heure ; se prolonge vingt-quatre heures et dure parfois même plusieurs jours.

Beckers, Hamburger, Malisch, Meroni, Orszag, Zupnik ont obtenu avec la toxine de Chantemesse des résultats concordants : la réaction se montre positive dans 100 % des cas Cependant, Orszag insiste sur le fait que la réaction, toujours positive pendant l'évolution de la maladie, devient négative dans 50 % des cas pendant la convalescence. Meroni fait une réserve sur la spécificité de la méthode, car certains sujets réagissent positivement en l'absence de tout antécédent de typhoïde. De même, Kraus, Lusenberg et Russ qui, utilisant des extraits d'échantillons toxigènes, observent une inflammation nette de la conjonctive non seulement chez les typhiques, mais encore chez des sujets atteints d'affections diverses.

Floyd et Barker substituèrent à la toxine peu stable un autolysat de bacilles typhiques. Entre leurs mains, l'O. R. se montre positive dans 94 % des cas de typhoïde ; elle devient négative à la convalescence. Austrian se sert d'une poudre obtenue par centrifugation et dessiccation d'un bouillon de culture de bacilles typhiques. Sur 75 malades, 90 % réagissent positivement.

Malgré quelques avis opposés (Kraus et Stenitzer, Goodall, Spät) les conclusions de Chantemesse ont été dans l'ensemble confirmées par de nombreux auteurs. Il n'est pas douteux que le produit employé (toxine, filtrat, autolysat) possède un certain degré de nocivité, puisque chez les sujets sains il est capable d'engendrer une légère irritation locale. Toutefois, c'est en raison non pas de sa nocivité propre, mais de sa valeur antigénique qu'il détermine une réaction violente de la conjonctive. En d'autres termes, l'O. R. de Chantemesse met en évidence un état d'intolérance spéciale de l'organisme des typhiques vis-à-vis des albumines constitutives du bacille d'Eberth. Persuadés qu'elle devait sa spécificité à l'élément toxique du produit employé, un certain nombre d'auteurs ont conclu que l'O. R. indiquait un état d'immunité acquise

par l'organisme. Cette interprétation ne saurait se justifier, étant donné que les réactions observées chez les typhiques s'avèrent positives dans les premiers jours de l'infection et gardent très souvent le même caractère à la convalescence.

II. Cuti-réaction.

Comme nous avons dit au début de ce chapitre, c'est Link qui, le premier en 1908, inocule sur la peau après scarifications un mélange de bacilles d'Eberth, para B et Coli. Il constate chez des sujets ayant eu la typhoïde depuis plusieurs mois une papule rouge au point d'inoculation.

Deehan se sert d'une émulsion stérilisée de bacilles typhiques virulents en C. R. et aurait eu d'une façon constante des réactions positives dans douze cas de typhoïde. Floyd et Barker, Goodmann et Sutter devaient confirmer ultérieurement les travaux de Link et de Deehan et estimèrent que la C. R. mesurait le degré d'immunité acquise par les typhiques. Gay et Force obtiennent des réactions positives dans 95 % des cas de typhoïde en évolution. Thompson, employant un filtrat de culture de T. A. B. exprime une opinion analogue.

Par contre, Spät, Beckers n'ont obtenu avec ce procédé que des résultats négatifs.

Gloukhoff, Preobrajenskaïa et Sadowsky utilisèrent une endotoxine obtenue par lyse sodique des bacilles typhiques. La réaction s'est montrée positive dans 75 à 92 % de typhoïdes moyennes ou légères; elle est nulle chez les typhiques graves et cachectiques, ne devient positive qu'avec l'amélioration de leur état. Chez les convalescents, la réaction est positive dans presque la totalité des cas envisagés.

Ici encore, on ne saurait parler d'immunité contrairement à ce que pensaient Goodmann, Sutter, Floyd et Barker, puisque les malades comme les convalescents réagissaient de la même façon. Delalande, utilisant des extraits de bacilles d'Eberth d'une haute valeur antigénique en C. R., conclut au rejet de la méthode, infidèle et beaucoup moins sensible que l'I. D. R.

III. Intradermo-réaction.

L'étude de l'I. D. R. nous retiendra un peu plus longuement. C'est en 1909 que Chauffard et Troisier, cherchant à reproduire expérimentalement les taches rosées lenticulaires, étudièrent, les permiers, les effets de l'injection intradermique de la toxine typhique de Merck. La réaction obtenue s'est montrée beaucoup plus accusée chez les sujets atteints de dothiénentérie que chez les sujets sains. Cette méthode fut le point de départ d'innombrables travaux. Nous n'en citerons que les plus importants.

Il faut en venir aux travaux de Gay et de ses collaborateurs, en 1913, pour trouver une étude systématique de la question. Gay et Force utilisèrent une typhoïdine, préparation analogue à la tuberculine. Sur 21 sujets ayant eu la fièvre typhoïde, 20 auraient donné une réaction positive; 9 sujets sur 13 vaccinés avec des bacilles typhiques chauffés et 25 étudiants sur 25 vaccinés avec des bacilles sensibilisés auraient donné une réaction positive. Frappés de la similitude des résultats obtenus chez les anciens typhiques d'une part, chez les vaccinés d'autre part, les auteurs inclinèrent à penser que les réactions positives étaient l'indice de l'établissement d'un état réfractaire. Dans des recherches ultérieures, Gay, Force et Claypole ont utilisé une 2e typhoïdine. En application cutanée ou en I. D. R. elle donnerait 97 % de réactions positives chez les anciens typhiques. Les auteurs estiment que cette réaction indique l'immunité du sujet et comparent grâce à elle la valeur relative des différents vaccins dans l'immunisation active.

Tel n'est pas l'avis de Nichols. Cet auteur montre d'abord en effet, que dans 50 % des cas environ, l'injection de vaccins chez les anciens typhiques détermine des accidents locaux parfois intenses. Mais ces réactions sont-elles le fait d'une immunité réelle ou d'une sensibilisation? Reprenant ensuite les expériences de Gay, Nichols n'obtient que 75 % de réactions positives chez des anciens typhiques et vaccinés

depuis. Si la réaction à la typhoïdine était un indice d'immunité, dit Nichols, un quart de ces sujets ne seraient donc pas immunisés? Enfin, des anciens typhiques donnent 75 % de réactions positives à la typhoïdine, mais aussi 66 % d'I. D. R. positives avec la paratyphoïdine. Il y a là une réaction de groupe qui indique bien que la réaction n'est pas spécifique puisque la typhoïde n'immunise pas contre les paratyphoïdes.

Nichols en conclut que l'I. D. R. à la typhoïdine n'est pas un moyen de déterminer le degré d'immunité d'un sujet. Elle diffère en cela d'autres réactions cutanées comme le Schick qui est une réaction toxinienne, ou comme les réactions à la tuberculine ou à la lutéine qui sont des réactions d'hypersensibilité témoignant de la présence dans l'organisme du virus vivant qui a causé l'affection. Elle ne serait, d'après Nichols, qu'une réaction de sensibilisation « an indication of typhoid proteid sensitization », moins constante et moins spécifique qu'une réaction d'immunité effective « true immunity ».

Les recherches de Berge et Kolmer effectuées sur des lapins immunisés jusqu'à ce que la réaction cutanée à la typhoïdine apparaisse et éprouvés ensuite par injection intraveineuse d'une culture pathogène vivante d'Eberth n'ont donné que des résultats inconstants. Ils ont montré en outre qu'il n'y a pas de relation absolue entre la réaction à la typhoïdine et le pouvoir bactéricide, l'existence d'agglutinines ou de sensibilisatrices spécifiques dans le sérum. Pour eux, comme pour Nichols, la réaction à la typhoïdine indique une sensibilisation à la protéine du bacille d'Eberth sans qu'il soit prouvé qu'elle ait la valeur d'un indice d'immunité contre la fièvre typhoïde. Meyer et Christiansen, Mazza nient à la méthode tout caractère de spécificité. Mazza n'observe pas non plus de rapport entre la teneur du sérum en anticorps et l'intensité de la réaction. Achard et Bloch sont arrivés à des conclusions analogues après avoir essayé de mettre en évidence, par l'I. D. R. l'immunisation antityphique à l'aide

de l'entéro-vaccin. Force et Stevens par contre rapportent des faits en faveur de la spécificité de la méthode. Sur 26 personnes ayant eu la fièvre typhoïde, ils obtiennent 19 réactions positives.

Gloukhoff utilisa une endotoxine obtenue par lyse sodique de bacilles d'Eberth. L'I. D. R. s'est montrée positive dans 93 % des cas de typhoïdes en évolution; négative dans les formes graves. La réaction fut constamment positive chez les convalescents.

Arloing, Dufour et Pujos, en inoculant des filtrats de culture en bouillon, enregistrent des réactions positives chez les sujets en cours de maladie ou convalescents de date récente et des réponses négatives dans les semaines qui suivent la convalescence.

Rivalier, Reilly, Cambessèdes, Delalande, Stéfanesco ont préparé suivant les procédés de Ramon pour les anatoxines un antigène contenant des protéines et des globulines typhiques formolées. Les I. D. R. ainsi pratiquées eurent le même résultat chez les malades et chez les convalescents. Enfin, une solution d'ultrapeptones de bacilles d'Eberth (Arloing, Dufour et Martin) en injection intradermique donne des réponses positives chez les typhiques à la période d'état. La réaction demeure positive ou disparaît chez les convalescents.

Quelles conclusions d'ensemble peut-on tirer de cette analyse ?

1° Malgré la diversité des produits qu'ils ont préparés pour leur inoculation, la grande majorité des auteurs enregistrent des résultats assez concordants. Les malades atteints de dothiénentérie en évolution présentent après inoculation intradermique d'antigène typhique une réaction érythémato-papuleuse dans une proportion de 75 à 92 %. Au cours des typhoïdes sévères, ataxo-adynamiques ou survenant chez des sujets cachectiques, aucune réaction ne se produit, d'où la valeur pronostique grave d'une réponse négative chez ces malades;

2° En ce qui concerne les convalescents, les opinions sont

partagées. La plupart conservent la faculté de réagir positivement à l'insertion intradermique d'antigène typhique.

3° Quant à l'interprétation des résultats obtenus, elle diffère suivant les auteurs. Tandis que Mazza, Meyer et Christiansen nient tout caractère de spécificité à la méthode, d'autres comme Gay et ses collaborateurs lui reconnaissent une grande valeur comme indice d'immunité vis-à-vis de la fièvre typhoïde; cependant que Nichols, Kolmer et Berge ne la considèrent que comme une réaction allergique. C'est à cette dernière opinion que se rallient à l'heure actuelle la plupart, sinon la totalité des auteurs.

IV. Critiques.

Un fait entrevu par Nichols est aujourd'hui établi : l'existence des réactions de groupe. Si les réactions obtenues avec des microbes voisins — morphologiquement et biologiquement — du bacille d'Eberth (para A, para B, Coli) sont analogues, la conception de Gay devient inadmissible. La spécificité absolue de l'I. D. R. dans l'infection typhique ne peut plus être soutenue et, par suite, l'I. D. R. perd toute sa valeur comme test d'immunité !

Un autre fait nous frappe, c'est que les premiers travaux sur l'O. R., la C. R. comme sur l'I. D. R concernaient indistinctement émulsions microbiennes et toxines microbiennes. Or, l'immunité est le fait d'une réaction toxinienne. Deux expériences de Gernez indiquent que la réaction cutanée est bien une réaction d'hypersensibilité protéinique.

1° Le chauffage de l'émulsion microbienne (bacilles typhiques) pendant 1 heure à 85° ou pendant un quart d'heure à 100° n'atténue pas l'intensité de l'I. D. R.

2° De même, un mélange à parties égales d'émulsion microbienne et de sérum de vacciné (agglutinant l'Eberth au 1/200 et déviant 2 doses d'alexine pour 0, 3 cc. de sérum) laissé une demi-heure environ à l'étuve à 37°, détermine une réaction aussi intense que l'émulsion microbienne mélangée à son volume d'eau physiologique.

L'I. D. R. n'est pas une réaction d'immunité parce qu'elle apparaît dès le début de la maladie alors que de toute évidence le malade n'a pas encore acquis l'état réfractaire et que le plus souvent elle garde le même caractère à la convalescence alors que manifestement le sujet est déjà plus ou moins immunisé.

Enfin il n'existe aucune relation entre l'intensité du test cutané et l'immunité telle que permettent de l'interpréter les réactions sérologiques d'agglutination et de déviation du complément. Pour rester dans le cadre que nous nous sommes fixé dans ce travail, nous ne discuterons pas le rôle des anticorps dans l'immunité, si tant est qu'il existe.

V. Conclusions

I. Il n'existe aucune relation entre l'intensité de l'I. D. R. et l'immunité antityphique.

a) C'est, en effet, au moment de la convalescence, alors que l'organisme est le plus souvent solidement immunisé contre l'infection que l'I. D. R. atteint son maximum d'intensité.

b) D'autre part, les sujets atteints de dothiénentérie réagissent à la convalescence aussi énergiquement à l'égard du bacille typhique que des paratyphiques. Or il est évident que leur immunité n'est acquise qu'à l'égard des seuls germes typhiques.

c) D'ailleurs, les réactions sérologiques chez les malades ne présentent aucune relation avec l'intensité des réactions cutanées. Chez les vaccinés, au moment de l'anergie de saturation, alors que l'I. D. R. diminue d'intensité, les réactions sérologiques atteignent leur taux maximum.

d) Enfin, l'intensité des réactions cutanées n'est nullement modifiée par le chauffage de la protéine microbienne, ni par son addition à des doses croissantes de sérum de sujets hyperimmunisés. Il s'agit donc bien de phénomènes d'hypersensibilité protéinique et non pas de réaction du type toxine-antitoxine (Gernez).

II. L'I. D. R. permet d'étudier les phénomènes d'allergie typhique qu'elle met d'ailleurs remarquablement en évidence. Elle ne permet aucunement de préjuger de la receptivité ou de l'immunité d'un sujet à l'égard de l'infection typhique.

CHAPITRE III

L'IMMUNITÉ TYPHIQUE

La rareté de l'apparition de la fièvre typhoïde chez un sujet antérieurement atteint est une constatation clinique ancienne. Elle indique que le sujet est immunisé.

Lors des premières recherches sur l'immunité typhique, les expérimenteurs se sont efforcés d'en trouver la raison dans la présence d'un test cutané, telle la réaction de Schick dans la diphtérie. Nous avons vu dans le chapitre précédent ce qu'il fallait penser de la pathogénie de ces réactions cutanées, encore qu'il est illusoire de vouloir assimiler une réaction cutanée à l'aide d'antigène typhique d'origine protéinique à la réaction de Schick qui est une réaction toxinienne. Aucune assimilation n'est possible en effet entre un germe comme le bacille de Löffler doué d'une fonction hautement toxigène, mais incapable de se multiplier à distance, et un microbe comme le bacille d'Eberth susceptible d'envahir tous les ganglions mésentériques, la rate, le sang alors que tant de ses représentants se montrent doués d'un faible pouvoir toxique. Que si, dès lors, vis-à-vis du premier l'immunité de l'organisme est assurée par la seule existence dans le sang d'une antitoxine, il serait bien hasardeux de supposer qu'elle puisse être obtenue vis-à-vis du second uniquement par la production d'une antitoxine, laquelle ne neutralise point les poisons élaborés, mais les poisons issus de la lyse microbienne. C'est du reste ce qui explique d'une part la durée relativement très courte durant laquelle les convalescents de fièvre typhoïde conservent dans leur sang une augmentation de l'anti-endotoxine alors que ces sujets se

montrent fort longtemps immuns; d'autre part la possibilité de survenue d'une rechute chez des malades dont le sérum, prélevé une semaine après la défervescence, accusait déjà un renforcement notable du pouvoir anti-endotoxique.

Il y a là une série de constatations qui montrent qu'il serait vain de chercher la raison de l'immunité bactérienne dans l'élévation du pouvoir antiendotoxique du sang. Celle-ci peut exister sans que l'organisme ait acquis l'état réfractaire; c'est le cas notamment des rechutes tardives. C'est tout le contraire dans la diphtérie.

Le principe bactériophage de d'Hérelle nous apportera peut-être la clef du problème.

I. Bactériophage de d'Hérelle.

C'est Hankin qui le premier observa, sans en entrevoir la nature, le phénomène du bactériophage. Cet auteur indique qu'il a constaté que l'eau de certains fleuves de l'Inde possédait une action antiseptique extrêmement marquée pour les bactéries en général et le vibrion cholérique en particulier.

D'Hérelle a découvert le principe dans les déjections d'un sujet convalescent de dysenterie, l'a isolé et cultivé. C'est à d'Hérelle que nous devons les premières notions de la présence du bactériophage dans les selles des typhiques. La dothiénentérie étant par excellence une septicémie, l'auteur se demande si à un moment donné le bactériophage ne passe pas dans la circulation. N'ayant pu le vérifier chez l'homme à cause des prises de sang répétées que nécessiterait une telle recherche, d'Hérelle a tourné la difficulté en s'adressant à la paratyphoïde du rat provoquée par l'ingestion de culture d'une souche virulente du *B. typhi murium*. Il a à plusieurs reprises constaté le passage de l'ultramicrobe dans le sang prélevé par ponction cardiaque. Hauduroy devait confirmer par la suite chez l'homme la découverte de d'Hérelle chez le rat.

Le bactériophage dans les selles. — La technique consiste à prélever chaque jour les selles du malade et à les mettre à l'étuve dans du bouillon; on filtre la culture obtenue et on recherche si elle contient du bactériophage actif, c'est -à-dire susceptible de lyser le microbe du malade isolé par hémoculture ou coproculture.

Sur 31 cas de typhoïde, dont trois mortels, les déjections étant examinées une fois par jour au cours de la maladie et pendant la convalescence, d'Hérelle rapporte les résultats suivants, tout à fait démonstratifs :

1° Pendant toute la période d'état, on ne trouve pas de bactériophage actif.

2° Au contraire, au moment de la défervescence et coïncidant constamment avec elle, on constate l'apparition d'un bactériophage dont le pouvoir lytique s'accroît pour devenir finalement considérable lorsque le malade est entièrement guéri.

3° Dans certains cas, on ne le trouve qu'une fois et le début de la convalescence coïncide avec son apparition.

4° Si le malade doit succomber ou si des rechutes vont se produire, on observe l'absence ou la très faible activité du bactériophage.

Ainsi le passage par un maximum du pouvoir lytique du bactériophage correspond à l'établissement de l'état d'immunité.

Wageman, Ciuca et Manoliu, Lisbonne et Boulet prétendent qu'on ne peut établir aucun rapport entre l'évolution de l'infection typhique et la présence d'un principe lysant en série le bacille infectant. Les recherches ultérieures, celles de Hauduroy en particulier, confirment la façon de voir de d'Hérelle. La constance des résultats, les coïncidences frappantes entre la présence du principe bactériophage et l'amélioration de la maladie, le fait qu'on n'en trouve pas à la phase aiguë de l'infection montrent que le bactériophage joue un rôle dans la guérison de la fièvre typhoïde.

Le bactériophage dans le sang. — Les recherches de Hauduroy portent sur 15 malades atteints de dothiénentérie, bactériologiquement vérifiée. L'hémoculture faite au moment de la défervescence peut être positive ou négative. Quand elle est négative, on trouve un bactériophage actif, lysant le bacille d'Eberth après seulement quelques passages. Dans les hémocultures positives, on peut mettre en évidence un bactériophage d'une virulence moindre, ne lysant le germe typhique qu'après d'assez nombreux passages.

Les résultats semblent au premier abord paradoxaux. S'il est en effet logique de trouver le bactériophage dans une hémoculture négative, il est illogique d'en trouver dans une hémoculture positive. En réalité, il ne s'agit que d'une question de virulence du principe lytique. Quelques observations que nous empruntons à Hauduroy permettront d'interpréter le phénomène observé.

Obs. I. — Une hémoculture est faite au malade Ri..., atteint de typhoïde bénigne, à la fin de la défervescence. L'examen journalier d'1 goutte de l'hémoculture montre les premiers jours des microbes identifiables au bacille d'Eberth de plus en plus nombreux. Au 6e jour, leur nombre commence à diminuer. Au 10e jour, on n'en trouve plus. A aucun moment, il n'a été possible d'isoler sur un milieu de culture les germes vus au microscope. La filtration de cette hémoculture permit de trouver un bactériophage actif.

Obs. II, III, IV. — Trois malades ayant eu des fièvres typhoïdes à défervescence rapide. Dans les trois cas, le hasard veut que l'on ait fait une hémoculture au moment où la température était à 39-40°. Dans les jours suivants, la défervescence s'opérait rapidement et les malades guérissaient sans incident.

Les hémocultures étaient mises à l'étuve et observées pendant plusieurs jours. Après 24 ou 48 heures, on constatait qu'elles contenaient des germes mobiles, ne prenant pas le Gram, ayant tous les caractères morphologiques du bacille d'Eberth. Deux ou trois jours après, les hémocultures étaient devenues négatives. On ne pouvait plus trouver un seul microbe et la recherche du bactériophage

permettait d'en déceler un extrêmement actif vis-à-vis du bacille d'Eberth.

En somme, l'hémoculture était passagèrement positive. La défervescence se fait rapidement et, logiquement, on doit rapprocher la terminaison clinique de la maladie de ce qu'on observe au laboratoire. Ainsi, une hémoculture passagèrement positive permet d'affirmer une guérison à brève échéance.

La contradiction que nous avons signalée plus haut s'explique de la façon suivante : l'hémoculture négative est faite après la disparition des bacilles ; il n'y a plus que le bactériophage ; — l'hémoculture positive contient à la fois microbes et principe lytique. Mais celui-ci, encore peu virulent, est incapable de les détruire. L'hémoculture *passagèrement positive* est intermédiaire : on a prélevé microbes et bactériophage et il semble bien qu'on ait assisté *in vitro* à ce qui se passait *in vivo*. Faite un peu tard, elle aurait été absolument négative ; un peu plus tôt, absolument positive.

On ne peut saisir d'une façon plus claire le processus de destruction des bactéries au cours de la guérison naturelle de la fièvre typhoïde. En résumé, on peut supposer qu'à la fin d'une typhoïde, au moment où les hémocultures sont tantôt positives, tantôt négatives, la présence du microbe dans le sang est réglée par la présence de l'ultramicrobe bactériophage et par son pouvoir lytique.

Le bactériophage qui existe dans le sérum des malades avant la guérison peut manifester parfois son action d'une autre façon, comme le prouve l'observation suivante de Rubinstein :

Dans un ménage, le mari et la femme sont atteints de fièvre typhoïde. Le séro-diagnostic est positif à un taux assez élevé pour les deux malades. Mais, pour confirmer le résultat, on laisse la série des tubes à l'étuve pendant une nuit. Le lendemain matin, le bacille d'Eberth contenu dans les premiers tubes du séro-diagnostic du mari avait disparu ; les bacilles contenus dans les tubes du séro-diagnostic de la femme étaient agglutinés et l'émulsion était

aussi épaisse que la veille au soir. Ultérieurement, on apprit que la femme était morte et que le mari avait guéri.

Peyre a rapporté une observation semblable à la Société de Pathologie comparée.

Le rôle du bactériophage dans l'immunité typhique. — L'ultramicrobe bactériophage est un hôte normal de l'intestin (d'Hérelle). Parasite obligé, il s'y maintient aux dépens des bactéries saprophytes douées héréditairement d'une certaine résistance et avec lesquelles il vit en commensalité. Le bacille d'Eberth s'introduit-il dans l'intestin, le bactériophage exalte sa virulence et cela d'autant plus rapidement que le bacille typhique est dénué de résistance et que le bactériophage lui-même est héréditairement plus entraîné. Le bacille typhique est détruit sans lutte; la maladie avorte avant tout symptôme ou ne se manifeste que par un trouble passager.

Le rôle du bactériophage ne se borne pas à la défense intestinale. La dothiénentérie étant par excellence une septicémie, la destruction des bacilles d'Eberth contenus dans l'intestin, si elle est de nature à empêcher l'éclosion de la maladie ou à l'enrayer dès son début, ne suffit plus pour juguler l'infection une fois que les germes ont envahi l'organisme. C'est alors que l'ultra-microbe pénètre dans la circulation à la faveur de la septicémie. D'Hérelle l'a montré chez le rat; Hauduroy chez l'homme.

Dans le sang comme dans les selles, le bactériophage se cultive aux dépens des bacilles typhiques. Il les dissout. La substance des bacilles d'Eberth, ainsi dissoute, ensuite modifiée sous l'action des lysines sécrétées par le bactériophage, se trouve placée dans un état physique et chimique particulièrement propre à impressionner les cellules de l'organisme qui élabore les antitoxines. L'expérience montre enfin que le bactériophage exerce une action prépondérante dans la phagocytose : les lysines qu'il sécrète possèdent un pouvoir opsonique extrêmement élevé. Il est possible que la

lysine secrétée dans l'intestin aussitôt que le bactériophage a acquis une virulence suffisante pour dissoudre les bacilles typhiques soit résorbée et passe dans la circulation, ce qui assurerait la destruction des bacilles par phogocytose.

Ainsi, le bactériophage de d'Hérelle, agent d'immunité antimicrobienne est aussi, mais indirectement un agent d'immunité organique. L'histoire de la maladie typhique est en définitive l'histoire de la lutte engagée dans l'organisme entre le bactériophage et le bacille typhique et l'état du malade enregistre fidèlement les péripéties de cette lutte.

Signalons en passant, bien que la question n'appartienne pas à notre sujet, que la notion du bactériophage, agent d'immunité cultivable, permet d'entrevoir la possibilité d'immunisation collective au cours des épidémies, en mélangeant à l'eau potable des cultures de bactériophage.

En résumé, le rôle du bactériophage dans l'immunité typhique consiste en la défense de l'individu sensible exposé à la contagion et la défense de cet organisme sensible au cours de l'infection typhique. En d'autres termes, le bactériophage joue un rôle prépondérant dans les phénomènes d'immunité typhique qui s'accomplissent chez l'individu sensible; « c'est par suite de sa présence qu'exposé à la contagion, il peut rester indemne; c'est par suite de sa présence que malade il peut guérir » (d'Hérelle).

Conclusion. — De tout ce qui précède, on peut conclure que la présence constante du bactériophage dans les selles et dans le sang au moment de la convalescence doit nous faire admettre qu'il joue un rôle extrêmement important dans la guérison de la fièvre typhoïde.

Ce rôle est double : il détruit les bacilles typhiques, arrêtant ainsi la maladie et par cette destruction même libère des protéines microbiennes sous une forme telle qu'elles établissent une immunité particulièrement forte.

II. Phénomènes physico-chimiques de l'Immunité typhique.

L'opinion générale tend de plus en plus à admettre à l'heure

actuelle que les phénomènes immunologiques, *in vitro* comme *in vivo*, sont de nature physico-chimique. Bordet a voulu voir dans ces phénomènes des phénomènes *d'adsorption spécifique*, conséquence des modifications structurales, chimiques des protéines. Or, notre connaissance de la chimie des protéines est à peu près inexistante. Un certain nombre de faits précis permettent néanmoins d'espérer mieux pour l'avenir.

A. Phénomènes physiques.

Le comte du Noüy a montré que l'immunité est caractérisée par deux modifications importantes du sérum sanguin : la chute de la tension superficielle et l'augmentation de la viscosité du sérum après addition d'antigène spécifique.

Chute de la tension superficielle. — Un animal reçoit une injection d'antigène qui lui confère au bout d'un certain temps l'immunité. La première diminution de la tension superficielle ne se manifeste que vers le huitième jour. La chute augmente rapidement, atteint son maximum vers le treizième ou le quinzième jour, puis diminue pour finalement revenir à la normale vers le vingt-huitième jour. Une réinjection du même antigène à la fin de la période de vingt-huit jours ne détermine plus de chute de tension subséquente.

Augmentation de la viscosité. — Lorsqu'on mesure au moyen d'un viscosimètre à lecture constante la viscosité d'un sérum immunisé, à température constante, et qu'on ajoute la valeur d'1 goutte d'antigène spécifique pour 1 cc. de sérum, on observe une augmentation immédiate de la viscosité. Quand on répète l'expérience en ajoutant 1 goutte d'un antigène quelconque, non spécifique, on n'observe rien de semblable.

Voici l'explication qu'a donnée Lecomte du Noüy de ces deux phénomènes : à la suite d'une injection d'antigène, une réaction se produit dans l'organisme. L'une des conséquences de cette réaction est que l'identité chimique, structurale des protéines du sérum est modifiée et que cette modification

atteint les groupements chimiques de la molécule qui conditionnent la tension superficielle de solutions de ces protéines. Cette réaction est lente et ne se manifeste en général qu'à partir du septième ou huitième jour après l'inoculation. Aux environs du quatorzième jour, le phénomène atteint son maximum. Puis une seconde modification se produit qui annule l'action physico-chimique sur la tension superficielle au bout de vingt à trente jours. Mais au point de vue biologique, l'organisme conserve le souvenir de la réaction sous forme d'immunité.

Bien que le sérum ait repris en apparence son aspect et son comportement normal, il a gardé lui aussi le souvenir, l'empreinte de la réaction. Et quand il se trouve en présence de l'antigène qui a déterminé cette réaction, il se produit une modification profonde du sérum qui aboutit à l'un des phénomènes connus : précipitation, etc. Ces phénomènes sont accompagnés d'un bouleversement momentané de l'équilibre physico-chimique du sérum qui se manifeste par une augmentation considérable mais éphémère de la viscosité.

Epreuve de floculation. — G. Ramon a constaté que l'apparition des anticorps dans le sang est décelable par l'épreuve de floculation bien plus précocement que par l'épreuve d'agglutination. N'ayant pas réussi à trouver dans l'agglutination un test capable de démontrer l'immunité chez les convalescents de dothiénentérie, de Mello et Sansguiri ont voulu voir si l'épreuve de floculation rendrait de meilleurs services.

Leur conclusion est que la réaction de floculation par la technique de Ramon montre de telles variations et des caractères si souvent paradoxaux qu'elle ne peut être utilisée comme test démonstratif de l'immunité typhique.

Conclusion. — En dehors de l'épreuve de floculation qui n'a aucune valeur, l'étude des phénomènes physiques corrélatifs de l'immunité typhique est encore dans l'enfance. Les modifications du sérum sanguin que nous avons rapportées sont du plus haut intérêt mais d'ordre strictement expéri-

mental. Des recherches dans ce sens ont été faites dans le Kala-azar par Chopra et Chaudhuïry et dans le paludisme par Sinton et Bashir. Les résultats n'autorisent aucune conclusion. Il faut espérer que dans un avenir prochain, une application plus étendue de ces deux épreuves à la pathologie humaine, la fièvre typhoïde en particulier, permettra aux auteurs de se prononcer.

B. **Phénomènes chimiques.**

La guérison dans la dothiénentérie s'accompagne des « altérations des humeurs ». Ces altérations résultent d'une série de modifications portant sur les différentes substances composant ces humeurs; elles se présentent sous la forme de crises.

Crises hémoplasmatiques. — Engel et Sandelowsky, Achard et Touraine ont montré qu'il existe au cours de la fièvre typhoïde un véritable cycle des variations des protéines du sérum. Pendant la période fébrile, le taux des protéines descend progressivement, le minimum étant atteint un ou deux jours avant la défervescence. Le relèvement de ce taux a lieu brusquement quand la défervescence est brusque, mais plus souvent d'une façon graduelle. Cette protéinémie ascendante se poursuit pendant la convalescence et dure une huitaine de jours. Lorsque survient une rechute, la courbe de la protéinémie s'infléchit aussitôt et repasse par les mêmes phases successives que pendant la première atteinte.

Ainsi, le passage par un taux minimum des protéines du sang annoncerait la convalescence. Le quotient albumineux ainsi que les variations du taux des lipides ont une valeur beaucoup moindre.

Celles du cholestérol sanguin, par contre, ont une signification pronostique de premier ordre. D'après les recherches de Chauffard, Laroche et Grigaut, la cholestérinémie est abaissée dans la période d'état de la fièvre typhoïde. Elle remonte à la convalescence, dépasse souvent le taux normal avant d'y revenir d'une façon durable, le maximum étant atteint entre

le vingt-septième et le cinquante-sixième jour. Le caractère progressif de la cholestérinémie ascendante serait l'indice d'une immunité qui s'établit ; en cas de rechute le taux du cholestérol baisse.

La lécithinémie suit assez bien la cholestérinémie.

Pouvoir leucophylactique et résistance globulaire. — Le sérum sanguin possède la propriété de conserver la structure des leucocytes : c'est le pouvoir leucophylactique d'Achard.

Achard et Bénard ont observé l'abaissement constant de ce pouvoir pendant la période d'état de la fièvre typhoïde, et son relèvement au déclin, avant la chute définitive de la température. Cette élévation peut être parallèle à celle de la résistance globulaire qui est aussi abaissée dans la période d'état. Mais les deux qualités cellulaire et humorale ne sont pas toujours dans une dépendance mutuelle. Dans les cas mortels, le relèvement critique du pouvoir leucophylactique du sérum n'a pas lieu. Un relèvement lent et graduel ou incomplet est souvent signe de rechute.

On ignore encore la nature de ces modifications. Il se peut qu'il s'agisse des phénomènes physico-chimiques, de la présence de substances nuisibles ou du défaut de substances utiles (Achard).

Fragilité leucocytaire. — J. Carles et P. Mauriac, ayant étudié la fragilité leucocytaire dans plusieurs cas de typhoïde, ont conclu qu'il existait un véritable parallélisme entre l'élévation ou l'abaissement du chiffre des leucocytes détruits et l'intensité ou l'atténuation des signes d'infection. Ainsi, dans un cas, les auteurs ont assisté à une baisse lente de la fragilité à mesure que la convalescence de la dothiénentérie s'affirme. Dans une autre observation, ils ont constaté un taux de fragilité leucocytaire constamment élevé qui correspondait à une évolution très grave de l'infection.

Leur élève Secousse, ayant consacré sa thèse inaugurale à la question, est arrivé aux mêmes conclusions : la fragilité

leucocytaire augmente durant la période d'état de l'infection typhique, diminue au voisinage de la crise. A partir de ce moment, la guérison se traduit par une baisse lente et progressive de cette fragilité.

Crises urinaires. — Nous avons étudié dans un chapitre précédent la crise polyurique et la crise chlorurique. Nous voudrions insister ici sur le rapport entre les éliminations d'eau et de chlorures et celles d'urée.

Achard et Laubry ont montré qu'au moment de la défervescence dans la dothiénentérie une décharge uréique se produit sans que la quantité d'urine augmente notablement; puis dans une deuxième phase, crise chlorurique avec polyurie. Ainsi, une augmentation du taux d'urée urinaire à la défervescence fait prévoir à bref délai la polyurie critique avec décharge chlorurique; la convalescence est prochaine.

Les variations de la phosphaturie et des carbonaturies sont extrêmement variables. Leur valeur pronostique ne peut être de ce fait envisagée.

La réaction ionique de l'urine, le pH urinaire, constamment acide et abaissée pendant la période d'état ne se relève vers l'alcalinité le plus souvent qu'après la défervescence.

C. Conclusions.

Les phénomènes physico-chimiques tels que nous venons d'exposer jouent un rôle certain dans l'immunité typhique. Le pouvoir leucophylactique d'Achard est probablement lié à des phénomènes physico-chimiques. Que peut être l'adsorption spécifique de Bordet, sinon une conséquence des modifications structurales, c'est-à-dire chimiques des protémies? Or nous ignorons beaucoup de la chimie des protéines.

Aussi bien, l'étude de l'immunité typhique au point de vue physico-chimique est-elle encore à la période analytique. Elle se borne, en ce qui concerne les crises hémoplasmatiques et les crises urinaires dans la dothiénentérie, à une simple énumération des faits enregistrés. C'est quand on connaîtra mieux

les liens qui enchaînent ces phénomènes les uns aux autres que viendra la phase synthétique.

III. Cuti-réaction à la tuberculine dans la fièvre typhoïde.

La fièvre typhoïde possède une propriété biologique remarquable : allergisante vis-à-vis de son propre microbe, elle est anallergisante pour les autres antigènes. C'est ainsi que la cuti-réaction à la tuberculine s'éteint chez les typhiques à la période fébrile ; ils deviennent anergiques.

L'existence de cette anergie tuberculinique se rattachait primitivement à l'étude de la valeur et de la spécificité de la tuberculino-réaction dans l'infection tuberculeuse. Divers auteurs ont montré que l'anergie tuberculinique pouvait survenir dans d'autres affections : rougeole (von Pirquet) ; grippe (Depré, Bloomfield, Mateer). Paisseau et Tixier ont les premiers étudié l'anergie tuberculinique dans la fièvre typhoïde. Les recherches de Hortopan devaient confirmer par la suite la constatation de Paisseau et Tixier. Pour Hortopan, l'anergie tuberculinique serait décelable chez les typhiques dans 100 % des cas. Elle s'établirait de façon précoce pour ne disparaître qu'à la convalescence où l'on voit réapparaître la réaction allergique normale exprimée par une cuti-réaction qui redevient positive.

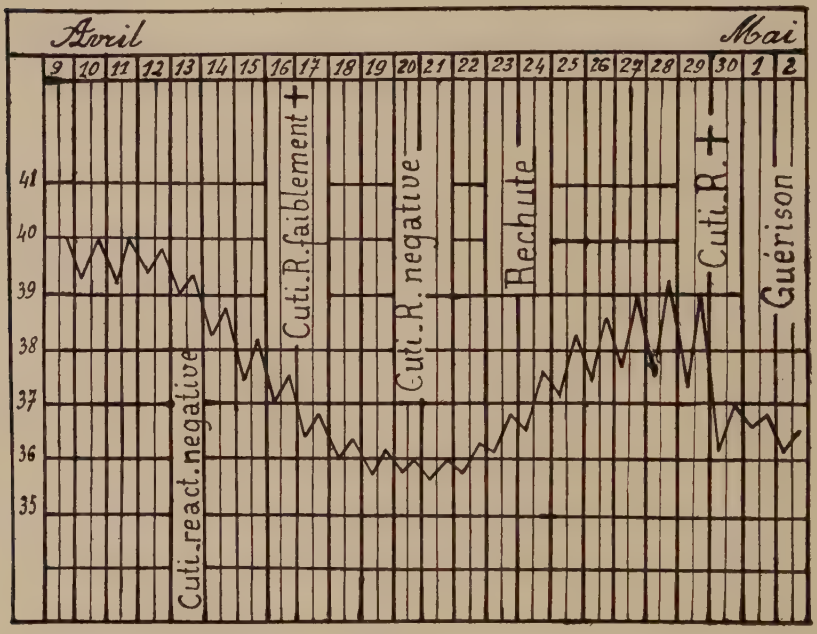
La question a été reprise récemment par Massière qui utilise systématiquement cette réaction comme test de guérison chez ses typhiques en pratiquant des cuti-réactions à la tuberculine au début de la maladie, pendant la période d'état et au cours de la défervescence. Voici les résultats qu'il a rapportés :

1° Dans les formes où les signes cliniques de l'entrée en convalescence sont nets, c'est-à-dire lorsqu'on observe l'hypothermie, de la bradycardie et de la polyurie, si la cuti-réaction est franchement positive, la défervescence est définitive.

2° Dans les cas où la température ne tombe pas au-dessous de la normale et où la bradycardie et la polyurie ne sont pas nettement marquées, si la cuti-réaction devient franchement

positive, on peut affirmer la guérison; aucune rechute n'est à craindre.

3° Dans les cas où il existe tous les signes cliniques de l'entrée en convalescence, si la cuti-réaction reste négative, le malade n'est pas guéri; une rechute va se produire. Parfois la cuti-réaction est faiblement positive, puis redevient négative. Ici encore, on peut annoncer la rechute.



Nous reproduisons ci-dessus, grâce à l'obligeance du Dr Massière, la courbe de température d'un de ses typhiques. La cuti-réaction, pratiquée le 30 avril, redevient positive et précède la guérison définitive.

L'auteur rapporte qu'une de ses malades fit quatre rechutes et la cuti-réaction positive coïncida avec sa guérison définitive.

Nous-même avons suivi plusieurs cas de typhoïde bactériologiquement vérifiée dont un dans le service de M. le professeur Dupérié[1]. Le malade fit deux rechutes. Une cuti-réaction

1. Nous tenons à remercier ici bien vivement nos amis R. Saric et Personne de Lachaud, internes du service, qui ont bien voulu s'intéresser à notre question et nous ont utilement aidé dans nos recherches.

pratiquée quelques jours avant chacune d'elles s'est montrée négative, alors que tout permit de supposer la guérison prochaine. Une troisième cuti-réaction faite quelques jours après la défervescence qui suivit la deuxième rechute, s'est montrée positive. Le malade est définitivement guéri.

Ainsi donc, « si malgré la terminaison clinique le processus typhoïdique persiste, la cuti-réaction, reste négative. Lorsqu'elle redevient positive, on peut en conclure qu'il n'existe plus aucun foyer attardé et que par suite les rechutes deviennent impossibles » (Massière). Les résultats obtenus ont toujours montré un parallélisme absolu entre la cuti-réaction positive à la tuberculine et la guérison définitive des malades observés.

L'interprétation qu'on a donnée de la cuti-réaction à la tuberculine est classique. C'est une réaction d'origine protéinique. Les faits montrent que dans la dothiénentérie une cuti-réaction positive coïncide d'une façon constante avec la guérison définitive de la maladie. Nous pouvons donc considérer que « la réapparition de l'allergie tuberculinique est une réaction d'immunité très précise dans la fièvre typhoïde » (Massière).

CONCLUSIONS

I. Les signes cliniques et hématologiques de la convalescence dans la fièvre typhoïde sont très inconstants. Leur apparition ne peut augurer en aucune façon de l'évolution ultérieure de la maladie. Ils ne sauraient être considérés de ce fait comme des signes de guérison.

II. L'inoculation conjonctivale, cutanée ou intradermique d'antigène typhique met en évidence chez les sujets atteints de dothiénentérie un état d'allergie de l'organisme vis-à-vis de l'antigène. Les réactions allergiques témoignent de l'infection en cours ou d'une infection antérieure. Comme telles ; elles ne permettent pas de préjuger de la réceptivité ou de l'immunité d'un sujet à l'égard de l'infection typhique.

III. L'exaltation de la virulence du bactériophage de d'Hérelle dans les selles des typhiques au moment de la défervescence, son apparition dans le sang à la faveur de la septicémie éberthienne, la notion des hémocultures passagèrement positives, ainsi que les réactions qu'il provoque dans l'organisme font de cet ultramicrobe un agent d'immunité non seulement anti-bactérienne, mais aussi organique de la fièvre typhoïde.

IV. Quant aux phénomènes physico-chimiques, s'ils jouent un rôle certain dans l'immunité typhique, les recherches sont encore à leur début et ne permettent aucune conclusion ferme.

V. Enfin, la cuti-réaction à la tuberculine peut être considérée comme test d'immunité dans la fièvre typhoïde.

Très facile à rechercher, indolore et absolument inoffensive, elle a une valeur pratique considérable, si l'on songe que la reprise de l'appétit impérieux au moment de la convalescence, pour si favorable qu'elle soit, réalise souvent un écueil clinique contre lequel il faut savoir lutter. Car pendant quelque temps encore, l'alimentation doit être très surveillée si l'on veut se mettre à l'abri d'une rechute. Une cuti-réaction franchement positive permet sans dangers la reprise de l'alimentation.

Ainsi la cuti-réaction à la tuberculine nous apparaît utile à un double point de vue dans la dothiénentérie : franchement positive, elle prouve que la guérison est certaine et définitive et que par suite le malade peut recommencer à s'alimenter sans que cette reprise de l'alimentation occasionne, comme il arrive souvent, une rechute.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Doyen,
Pierre MAURIAC

Vu, bon à imprimer :
Le Président
J. CARLES

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 10 février 1936.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Achard. — *Les maladies typhiques*, Paris, 1929.

— *Les crises dans les maladies cycliques*, Paris, 1932.

Achard et **Bénard.** — « Le pouvoir leuco-conservateur des humeurs » (*C. R. soc. de Biol.*, juillet 1909).

Arloing-Dufour-Martin. — « Intradermo-réaction typhique aux protéines dégradées du bacille d'Eberth »(*C. R. soc. de Biol.* t. CXII, n° 9, 1933).

Arloing-Dufour-Pujos. — « Intradermo-réaction à la toxine typhique » (*Bull. Ac. méd.*, Paris, juin 1929. *Rev. int. méd. et chir.*, sept. 1929).

Audibert. — « Faits et hypothèses sur le rôle du leucocyte éosinophile (*Biol. méd.*, 1911).

Barbaroux. — *De la leucocytose et des variations des polynucléaires dans la fièvre typhoïde*, Thèse de Lyon, 1900.

Bezançon et **Labbé.** — *Traité d'hématologie.*

Bordet. — *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses.*

Le Bourdellès. — *Bull. S. méd. des Hôpit. de Paris*, juillet 1930.

Carles (J.) et **Mauriac** (P.). — « La fragilité leucocytaire dans les maladies infectieuses » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, mai 1913, p. 275).

Caussade et **Le Rasle.** — « Les accès fébriles à type paludéen au décours de la fièvre typhoïde » (*Pr. Méd.*, sept. 1924).

Chalier et **Morel.** — « Eléments figurés du sang dans la fièvre typhoïde » (*Ann. de Méd.*, juillet 1927).

Chantemesse. — « Ophtalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde » (*Bull. Ac. Méd.*, juillet 1907).

Chantemesse et **Widal.** — « De l'immunité contre la fièvre typhoïde conférée par des substances solubles » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1888).

Chauffard, Laroche et **Grigaut**. — « Evolution de la cholestérinémie chez les typhiques » (*C. R. Soc. de Biol.*, janvier 1911).

Delalande. — *L'allergie typhique*, Thèse de Paris, 1929.

Fleister et **Bierney**. — « Skin reacting substances in fibrates of cultures of Eberthielle tuphi » (*Proc. soc. exp. biol. et méd.*, XXIV, 1927).

Force et Stervers. — « Nouvelles études sur la typhoïdine » (*Arch. int. Méd.*, XIX, mars 1917).

Gay et **Force**. — « Sur une cuti-réaction traduisant un état d'immunité contre la fièvre typhoïde » (*Univ. of California Pub. of pathology*, nov. 1913).

Gernez. — *Inoculation cutanée et défense de l'organisme*, Thèse de Lille, 1924.

— « Applications de l'intra-dermo-réaction à l'étude de l'allergie typhique et de l'immunité antityphique » (*Echo méd. du Nord*, sept., 1931).

Gindiceandrea. — « Ricerche ematologiche nella febbre tifoïdes » (*Il Policlinico*, 1903).

Hauduroy. — « Le rôle du bactériophage dans la fièvre typhoïde » (*Soc. de Biol.*, nov. et oct. 1923).

— « La présence du bactériophage dans le sang » (*C. R. Soc. de Biol.*, oct. 1923 et juin 1925; *Pr. Méd.*, *avril* 1925).

Hérelle (**d'**). — « Du rôle du microbe filtrant bactériophage dans la fièvre typhoïde » (C. R. Ac. Sciences, t. CLXVIII, mars 1909).

— « Role du bactériophage dans l'immunité » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIV, mars 1921).

— « Le bactériophage, son rôle dans l'immunité » (*Pres. Méd.*, juin 1921).

Jaccoud. — « Sur la température dans la fièvre typhoïde » (*Clin. Méd. Pitié*, déc. 1883).

Lecomte du Nouy. — *Equilibres superficiels de solutions colloïdales*, Paris, 1929.

Lisbonne et **Boulet**. — « Le Bactériophage dans la fièvre typhoïde » (*Pres. Méd.*, mars 1925).

Love. — « An investigation into the leucocytosis of typhus fever » (*Journal of Pathology and Bacteriology*, 1905).

Massière (R.). — « Les réactions d'immunité dans la fièvre typhoïde » (*Gaz. des Hopit.*, juillet 1932).

Mauriac (P.) et **Moreau.** — *Journ. Méd. français*, 1920.

Mazza. — Valor práctica de la reacción à la tifoidine » (*Prensa méd. Argentina*, déc. 1918).

Mello (de) et **Sansguiri.** — « L'épreuve de floculation vis-à-vis de l'immunité typhique » (C. R. Soc. de Biol., nov. 1930).

Menginet. — *Etat des globules blancs dans la fièvre typhoïde*, Thèse de Bordeaux, 1928.

Morel. — *L'hématologie dans la fièvre typhoïde*, Thèse de Lyon, 1926.

Paisseau et **Tixier.** — « Intradermo-réaction dans la fièvre typhoïde » (Soc. de Biol., juillet 1909).

Potain. — « La fièvre dans la convalescence de la dothiénentérie » (*Clin. méd. Charité, Sem. méd.*, avril 1899).

Reilly, Rivalier, Launay et **Stéfanesco.** — « Nouvelles recherches sur l'immunité typhique » (*Ann. de Méd.*, avril et déc. 1930, avril et mai 1933).

Rodel. — « Action du bacille d'Eberth sur les éléments figurés du sang » (C. R. Soc. de Biol., janv. 1913).

Sabrazès. — « Le sang des typhiques » (*Arch. des maladies du cœur des vaisseaux et du sang*, avril 1925).

— Soc. de Biol., 1927.

Secousse. — *La fragilité leucocytaire dans les maladies infectieuses* Thèse de Bordeaux, 1913.

Vincent et **Muratet.** — *Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.*

Bordeaux. — Imprimerie Bière, 18, rue du Peugue. — 1936